

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA EN PACIENTES
CON TSH >2.5 MIU/ML, PERO AÚN DENTRO DE LÍMITE NORMAL,
EN TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

Por

Dra. Daniela Pérez Morones

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Febrero, 2017

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA EN PACIENTES
CON TSH >2.5 MIU/ML, PERO AÚN DENTRO DE LÍMITE NORMAL,
EN TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

Aprobación de la tesis:

DR. MED. LUIS HUMBERTO SORDIA HERNÁNDEZ

Director de Tesis

Profesor del Servicio de Biología de la Reproducción Humana

DR. FELIPE ARTURO MORALES MARTINEZ

Jefe del Servicio de Biología de la Reproducción Humana

Subdirector de Estudios de Posgrado

DRA. Sci. GERALDINA GUERRERO GONZÁLEZ

Coordinadora de Investigación del Departamento de Ginecología y Obstetricia

DR. MED. OSCAR VIDAL GUTIERREZ

Jefe del Departamento de Ginecología

DR. MED. DONATO SALIDIVAR RODRÍGUEZ

Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia

DEDICATORIA

A mi esposo, que con su apoyo constante y amor incondicional ha sido amigo y compañero inseparable, fuente de sabiduría, calma y consejo en todo momento.

A mi madre, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre, por su ejemplo de perseverancia y constancia que lo caracterizan, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A mis maestros, por su gran apoyo, por el tiempo y experiencia compartida y por su motivación para la culminación de mis estudios profesionales.

A mis compañeras, que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional y que estoy segura nuestra amistad continuará incluso por encima de la distancia.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	10
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	12
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	21
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	22
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	24
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	28

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN	36
--------------------	----

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN	45
---------------------	----

Capítulo IX

9. ANEXOS	47
-----------------	----

Capítulo X

11. BIBLIOGRAFÍA	56
------------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	64
----------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características entre ambos grupos	29
2. Niveles hormonales y de anticuerpos	31
3. Comparación de los niveles de TSH	31
4. Parámetros evaluados en el laboratorio de FIV	32
5. Resultados clínicos	34

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac - TPO: Auto anticuerpos anti peroxidasa.

Ac - Tg: Auto anticuerpos anti tiroglobulina.

NHANES: Encuesta nacional de salud y nutrición.

THS: Hormona estimulante de tiroides.

T4: Tiroxina.

T3: Triyodotironina.

TBG: Globulina fijadora de tiroxina.

TRH: Tiroliberina.

DIO: Desyodinasas.

MMP: Metaloproteinasas.

NACB: Asociación Nacional de Bioquímica Clínica.

AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos.

ATA: Asociación Americana de Tiroides.

TES: Panel de expertos de la Sociedad de Endocrinología.

FIV: Fertilización in vitro.

ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

MI, MII: Ovocitos en metafase I y metafase II.

G1, G2: Embriones en escisión grado 1 y grado 2.

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas.

r-hGC: Coriogonadotropina alfa.

PIE: Prueba inmunológica de embarazo.

FCF: Frecuencia cardiaca fetal.

IMC: Índice de masa corporal.

DS: Desviación estándar.

D3: Embriones en día 3 de desarrollo.

B-GCH: Fracción beta de la gonadotropina coriónica humana.

FIL: Factor inhibidor de leucemia.

CAPÍTULO I

RESUMEN

La TSH es la mejor medición para detectar la disfunción tiroidea, el límite superior normal es tema de debate^{1,2}. La NACB sugiere que el límite se reduzca a 2.5mUI/L, ya que >95% de los eutiroideos tienen TSH entre 0.4-2.5mUI/L. La AACE, la ATA y el TES recomiendan 4.5mUI/L como límite superior, argumentando no hay evidencia de resultados adversos entre individuos con valores entre 2.5-4.5mUI/L^{8,23}. Ya que los trastornos tiroideos se relacionan con alteraciones en la foliculogénesis y embriogénesis, se justifica realizar estudios de sus efectos sobre los parámetros de reproducción en mujeres infértiles.

Material y Métodos: Realizamos un ensayo clínico aleatorizado. Incluimos pacientes infértiles, <45 años, TSH entre 2.5-4.5mUI/L, sometidas a FIV/ICSI. Excluimos pacientes infértiles con TSH <2.5mUI/L, con morbilidad endócrina, reumatológica, tratadas con glucocorticoides ó dopamina. Se aleatorizaron para recibir o no Levotiroxina. La estimulación ovárica se realizó con folitropina-alfa y cetrotide. El disparo se realizó con coriogonadotropina-alfa,

la aspiración folicular se programó 36hrs después, cuando se cuantificó TSH y Ac-TPO. Se transfirieron embriones D3. Se corroboró embarazo intrauterino 21 días post-transferencia.

Objetivo: Evaluar el efecto de la levotiroxina sobre las tasas de embarazo clínico en pacientes infértiles sometidas a FIV/ICSI, con TSH entre 2.5-4.5mUI/ml.

Resultados: Identificamos 57 pacientes, 29 recibieron levotiroxina. La incidencia de pacientes infértiles con TSH entre 2.5-4.5mIU/ml, es 27%. El valor de TSH previo a la FIV/ICSI fue diferente entre los grupos (3.60 vs 3.23, p0.023), posterior a la FIV/ICSI, la TSH del grupo tratado, disminuyó (2.51 vs 3.30, p0.089). No hubo diferencia entre los valores de Ac-TPO (16.42 vs 14.73, p0.401), la media de ambos grupos está por encima del límite de referencia superior. Observamos una tendencia a obtener mayor cantidad de ovocitos MII (8.3 vs 8.17, p0.387), de embriones G1 (3 vs 2.89, p0.929), mejor tasa de fertilización (76% vs 68%, p0.148), PIE positiva (37.9% vs 28.6%, p0.454), tasa de embarazo clínico (34.5% vs 25%, p0.434) y menor tasa de aborto (6.9% vs 10.7%, p0.610) a favor del grupo tratado.

Conclusión: La incidencia de pacientes infértiles con TSH entre 2.5-4.5mIU/ml es de 27%. La levotiroxina en pacientes con TSH entre 2.5-4.5mIU/ml se relaciona con mayor número de ovocitos MII recuperados, tasa de fertilización, calidad embrionaria y embarazo clínico, así como una disminución en la tasa de aborto.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La disfunción tiroidea usualmente es adquirida y puede ocurrir en cualquier momento de la vida. En las mujeres en edad reproductiva, la causa más frecuente de disfunción tiroidea es autoinmune. Los autoanticuerpos tiroideos que reaccionan con proteínas clave en la tiroides, tales como la peroxidasa (Ac - TPO) ó la tiroglobulina (Ac - Tg), pueden inducir una tiroiditis linfocítica crónica que finalmente resulta en la destrucción y pérdida de la función tiroidea. Éstos autoanticuerpos antitiroideos representan un marcador de inestabilidad inmunitaria, que puede predisponer a la interrupción del embarazo¹.

Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo se han asociado con una función ovárica alterada, irregularidades menstruales, infertilidad y mayores tasas de aborto espontáneo, lo que sugiere que la hormona tiroidea afecta los órganos reproductores femeninos^{1,2}.

El hipotiroidismo subclínico suele manifestarse con menstruaciones irregulares, especialmente menorragia, y con defectos en la fase lútea, pudiendo causar infertilidad². El hipotiroidismo sintomático se asocia con amenorrea e infertilidad anovulatoria².

La presencia de los Ac - TPO en una paciente eutiroidea se asocia con infertilidad, fracaso recurrente de la implantación, pérdida de embarazo temprana y embarazos con resultados adversos².

Según la encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), la prevalencia de hipotiroidismo es del 4.6% (0.3 hipotiroidismo manifiesto y 4.3% hipotiroidismo subclínico)¹.

La prevalencia de Ac - TPO es del 8 al 14% en mujeres en edad reproductiva².

Hasta el 5.1% de las mujeres infértiles presentan pruebas tiroideas anómalas¹.

Fisiología normal de la glándula tiroidea.

La síntesis de hormonas tiroideas depende en gran medida de un aporte suficiente de yodo en la dieta. En el intestino delgado, el yodo se absorbe como yoduro, que posteriormente es transportado a la glándula tiroidea, entra en ella bajo la influencia de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Dentro de la glándula tiroidea, el yoduro es oxidado a yodo elemental, que se une a la

tirosina. La monoyodotirosina y la diyodotirosina se combinan para formar tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Estos compuestos yodados forman parte de la molécula de tiroglobulina, el coloide que actúa como depósito de almacenamiento para las hormonas tiroideas. La TSH induce un proceso proteolítico que provoca la liberación de yodotironinas al torrente sanguíneo en forma de hormonas tiroideas. La eliminación de un átomo de yodo del anillo fenólico de T4 produce T3. Cerca del 80 % de la T3 generada se produce principalmente en el hígado y los riñones. La T3 es de tres a cinco veces más potente que la T4 ya que el receptor tiroideo nuclear tiene una afinidad 10 veces mayor por la T3 y prácticamente toda la actividad biológica de la T4 puede atribuirse a la T3 generada a partir de ella. Aunque la T4 se secreta con una tasa 20 veces superior a la tasa de producción de la T3, ésta última es la responsable de la mayor parte de la acción tiroidea, si no toda, en el organismo³.

Alrededor del 70 % de las hormonas tiroideas circulan unidas a la globulina fijadora de tiroxina (TBG) que, por consiguiente, es el principal factor determinante de la concentración total de hormonas tiroideas en la circulación. El 30 % restante está unido a la albúmina y la pre - albúmina fijadora de tiroxina. Las proteínas fijadoras tienen mayor afinidad por la T4 y, por tanto, permiten una entrada mayor de T3 en las células. La TBG se sintetiza en el hígado, y esta síntesis aumenta por la acción de los estrógenos³.

El eje tiroideo está estimulado por el factor hipotalámico tiroliberina (TRH) e inhibido por la somatostatina y la dopamina. Las hormonas tiroideas regulan la TSH inhibiendo la secreción de TRH, pero principalmente afectando a la sensibilidad de la hipófisis a la TRH (reduciendo el número de receptores de la TRH). La secreción hipofisaria de TSH es muy sensible a los cambios de las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas. Las células secretoras de TSH están reguladas por la T4, pero sólo después de la conversión de T4 en T3 en las células hipofisarias. Aunque la regulación de las hormonas tiroideas tiene lugar en la hipófisis, esta función está permitida por la TRH. Además la concentración intracelular de T3 en el encéfalo y en la hipófisis depende de la conversión intracelular de T4 en dichos órganos. Por consiguiente, la medición de T4 y TSH proporciona la evaluación más precisa de la función tiroidea³.

Hipotiroidismo.

El hipotiroidismo se caracteriza por una secreción reducida de hormonas tiroideas, generalmente secundario a un mecanismo autoinmunitario (Tiroiditis de Hashimoto), yatrogénico (posterior a tiroidectomía ó tratamiento con Yodo radiactivo) ó en zonas con muy baja ingesta de yodo (bocio endémico)⁴.

La definición de hipotiroidismo subclínico es un nivel de TSH mayor al límite superior del rango normal (4.5 - 5.0 mUI/L) de TSH con niveles de T4L

normales⁴. Con ésta definición la incidencia de hipotiroidismo subclínico en la población en edad reproductiva es de 4-8% aproximadamente.

Efectos de las hormonas tiroideas y Ac-TPO sobre la fertilidad, implantación y placentación.

La T3 se considera un amplificador biológico de la acción estimuladora de las gonadotropinas sobre las células de la granulosa y los niveles de hormona tiroidea juegan un papel positivo en el desarrollo del folículo in vitro y son importantes durante la foliculogénesis y la ovulación in vivo. Por lo tanto, la alteración de los niveles de hormonas tiroideas pueden dar lugar a irregularidades menstruales y trastornos de ovulación lo que disminuye las probabilidades de un embarazo exitoso¹.

Algunos estudios han descrito que los transportadores y receptores de la hormona tiroidea se expresan, al menos en algún nivel, en el ovario. Los Ac-TPO están presentes en el líquido folicular, sin embargo, éstos no influyen en el número de ovocitos recuperados durante la estimulación ovárica controlada. No existen estudios sobre el efecto directo de los Ac-TPO sobre la foliculogénesis⁵.

El hipotiroidismo y los Ac-TPO han sido asociados con tasas de fertilización más bajas y alteraciones en la embriogénesis. Ningún estudio a sido reportado sobre la fisiopatología. Los transportadores y receptores de las hormonas tiroideas, así como las desyodinasas^{1,6}.

Existe evidencia de la expresión de desyodinasas (DIO2, DIO3) y receptores tipo A y B de hormonas tiroideas en el endometrio lo que indica una regulación dinámica local de los metabolitos biodisponibles de la hormona tiroidea. No existe evidencia suficiente que apoye una relación entre las hormonas tiroideas, la presencia de Ac-TPO y la receptividad ó función endometrial¹.

La progesterona es responsable de construir un endometrio óptimo y a su vez, disminuir la respuesta inmune materna, que permitan una adecuada implantación. Se ha demostrado, in vitro, que la T4 aumenta la producción de progesterona en las células de la granulosa cuando se administra en combinación con insulina y gonadotropinas. No existen publicaciones sobre los efectos de los Ac-TPO sobre la implantación^{1,2}.

La T3 aumenta la expresión de moléculas como las metaloproteinasas (MMP-2, MMP-3), fibronectina fetal e integrina $\alpha 5\beta 1$ que son importantes para el proceso de invasión, ésto sugiere que las hormonas tiroideas juegan un rol vital en la regulación del potencial invasivo del trofoblasto extravelloso^{1,2}.

Uno de los efectos de la hormona tiroidea es la estimulación de la secreción placentaria de progesterona y lactógeno placentario humano. La progesterona es esencial para el revestimiento endometrial y una implantación óptima, así como la inducción de la tolerancia inmune local que disminuye la respuesta materna y previene el rechazo del aloinjerto fetal. El lactógeno placentario humano aumenta el suministro de glucosa fetal por la disminución

de los ácidos grasos maternos a través de la alteración de la secreción de insulina materna^{3,4}.

Ac - TPO difunden a través de la barrera placentaria pero no hay ninguna evidencia publicada que éstos afecten directamente la placentación^{3,4}.

Rangos de referencia. Niveles de TSH normales altos.

La TSH es la mejor medición estandarizada para la detección de la disfunción tiroidea en pacientes con infertilidad. Los ensayos más recientes de TSH sérica han definido con mayor precisión el límite inferior del rango normal de referencia, sin embargo, el límite superior para una población sana es un tema de debate actual^{1,2,8}.

Recientemente la Asociación Nacional de Bioquímica Clínica (NACB) ha declarado que es probable que en el futuro el límite superior del rango de referencia eutiroideo de TSH sérica se reducirá a 2,5 mUI / L para todos los adultos. Más de 95% de los voluntarios eutiroideos seleccionados rigurosamente tienen valores de TSH sérico entre 0.4 y 2.5mUI/L. Sin embargo, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y el panel de expertos de la Sociedad de Endocrinología (TES) siguen recomendando 4,5 mUI/L como el límite superior normal. Argumentan que, aunque algunos individuos dentro de los valores de

2.6 hasta 4.5 mUI/L pueden tener enfermedad tiroidea subclínica, no hay evidencia de resultados adversos en este grupo^{1,2,8}.

Hasta el 46% de las mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida, y ésta falla, tienen alguna anormalidad tiroidea. Los niveles de TSH se relacionan de manera inversa a la tasa de fertilización en TRA. Además se ha descrito que aquellas pacientes que se embarazan mediante TRA con niveles de TSH >2.5 mIU/mL tienen mayor riesgo de parto pretérmino y productos con bajo peso al nacer^{1,2,8}.

Existe evidencia de complicaciones tanto maternas como fetales serias en mujeres con niveles de TSH normales altos, sin embargo no hay un consenso acerca del tamizaje e inicio del tratamiento.

Impacto de la TSH normal alta, la presencia de Ac-TPO y el tratamiento con levotiroxina sobre el éxito de las terapias de reproducción asistida.

Monteleone et al., 2011 realizó un estudio en el que incluyó 14 mujeres con Ac - TPO (presente también en el líquido folicular), encontró que la fertilización de los ovocitos, los embriones de grado A y las tasas de embarazo fueron menores en comparación con 17 mujeres sin Ac - TPO, éste efecto fue independiente del nivel de hormona tiroidea⁵.

En mujeres eutiroideas con infertilidad inexplicada, no hubo diferencia en el volumen endometrial entre mujeres con Ac - TPO positivos ó negativos,

aunque la tasa de embarazo después de la FIV fue menor en el grupo con Ac - TPO positivos⁷.

Kim et al., 2011 describió que el número de embriones de alta calidad fue significativamente mayor en mujeres con hipotiroidismo subclínico que fueron tratadas con hormona tiroidea (T4) comparadas con aquellas que no recibieron tratamiento. Además las pacientes que recibieron tratamiento tuvieron una tasa más alta de nacidos vivos por ciclo iniciado, aunque sin diferencias en la tasa de nacidos vivos en pacientes con Ac - TPO⁶.

Sordia et al., 2013 determinó la relación que existe entre la tasa de embarazo obtenida en pacientes sometidas a FIV con donación de ovocitos y niveles de TSH > 2.5 mUI / L, pero aún dentro de rangos normales. El diseño del estudio fue retrospectivo e incluyó 233 pacientes. La tasa de embarazo fue de 56.6% para el grupo con TSH <2.5 mUI / L con comparación con 21.6% en el grupo con TSH >2.5 mUI / L (P < 0.001). Concluyó que las anomalías moderadas de la función tiroidea pudiera afectar de manera adversa la tasa de embarazo en éste grupo de pacientes y posiblemente pudiera estar asociada alguna alteración de la función endometrial.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipotesis de trabajo:

El tratamiento con levotiroxina en pacientes infértiles sometidas a Fertilización in Vitro (FIV) / Inyección Intracitoplasmática de Esperma (ICSI) con niveles séricos de TSH > 2.5 mUI/L pero aún dentro de los límites de referencia normal, tiene mejores tasas de éxito en comparación con aquellas que no reciben tratamiento.

Hipotesis nula:

El tratamiento con levotiroxina en pacientes infértiles sometidas a FIV/ ICSI con niveles séricos de TSH >2.5 mUI/L pero aún dentro de los límites de referencia normal, no mejora las tasas de éxito.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar el efecto de administrar levotiroxina a pacientes infértiles tratadas con Fertilización in vitro y/o Inyección intracitoplasmática de espermatozoides, con niveles de TSH > 2.5mIU/ml, sobre las tasas de embarazo clínico.

Objetivos particulares:

- a) Identificar la incidencia de pacientes infértiles con niveles de TSH > 2.5mIU/ml, pero aún dentro de los límites de referencia normal.
- b) Evaluar el efecto de administrar levotiroxina en dosis de 50 mcg / día en dichas pacientes sobre la cantidad de ovocitos en metafase II (MII) recuperados.

- c) Evaluar el efecto de administrar levotiroxina en dosis de 50 mcg / día en dichas pacientes sobre la cantidad de ovocitos en metafase I (MI) recuperados.
- d) Evaluar el efecto de administrar levotiroxina en dosis de 50 mcg / día en dichas pacientes sobre la tasa de fertilización.
- e) Evaluar el efecto de administrar levotiroxina en dosis de 50 mcg / día en dichas pacientes sobre la tasa de división embrionaria.
- f) Evaluar el efecto de administrar levotiroxina en dosis de 50 mcg / día en dichas pacientes sobre la tasa de embriones grado 1 (G1).
- g) Evaluar el efecto de administrar levotiroxina en dosis de 50 mcg / día en dichas pacientes sobre la tasa de embriones grado 2 (G2).
- h) Evaluar el efecto de administrar levotiroxina en dosis de 50 mcg / día en dichas pacientes sobre la tasa de embarazo clínico.
- i) Evaluar el efecto de administrar levotiroxina en dosis de 50 mcg / día en dichas pacientes sobre la tasa de aborto.
- j) Evaluar el efecto de administrar levotiroxina en dosis de 50 mcg / día en dichas pacientes sobre la tasa de embarazo ectópico.
- k) Comparar los resultados anteriores con los resultados obtenidos sobre estos mismos parámetros en las pacientes infértiles con niveles de TSH > 2.5mIU/ml, pero aún dentro de los límites de referencia normal, que no recibieron levotiroxina.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo ensayo clínico; experimental, longitudinal, aleatorizado y comparativo. La población del estudio se conformó por pacientes atendidas en el Centro Universitario de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León en Monterrey, México, por deseo de embarazo.

En base a los registros estadísticos de las pacientes atendidas en el Centro Universitario de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” durante los años 2008 a 2010 se observó una población conocida integrada por 30 pacientes con diagnóstico de infertilidad y niveles séricos de TSH > 2.5 mUI/L pero aún dentro de los límites de referencia normal, en base a lo anterior se calculó mediante la fórmula para prueba de hipótesis y diferencia de dos proporciones, con un valor $z\alpha$ de 1.96 con nivel de significancia del 95% para dos colas, y un valor $z\beta$ de 0.84 con una potencia de

80%, con una proporción esperada para cada uno de los grupos de .21 y de .56 según el marco teórico, una muestra de 27 participantes por grupo.

Se incluyeron pacientes menores de 45 años, con diagnóstico de infertilidad primaria ó secundaria, con niveles séricos de TSH entre 2.5 y 4.5 mUI/L, a las que se les realizó alguna Técnica de Reproducción Asistida (FIV / ICSI).

Se excluyeron aquellas pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria ó secundaria que presentaron niveles séricos de TSH <2.5 mUI/L ó con diagnóstico de alguna morbilidad endócrina (Hipotiroidismo manifiesto) ó reumatológica (Lupus eritematoso sistémico, Artritis reumatoide), pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento farmacológico con glucocorticoides ó dopamina.

Los criterios de eliminación incluyeron a las pacientes en las que no fue posible obtener la información completa del expediente clínico ó que decidieron dejar de participar en el estudio.

Las pacientes fueron identificadas en un periodo de 12 meses (octubre 2015 a octubre 2016), aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio fueron aleatorizadas para recibir tratamiento estándar con Levotiroxina a razón de 50 mcg / día ó ningún tratamiento. La estimulación ovárica controlada se realizó con folitropina alfa, comenzamos el día 2 ó 3 del ciclo menstrual, con una dosis inicial de 250 UI y posteriormente se ajustó según respuesta. La respuesta ovárica se evaluó en base a la

cuantificación de estradiol sérico y el monitoreo del crecimiento folicular mediante ecografía transvaginal. Se utilizó cetrotide, un antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) a dosis de 0.25 mg / día, cuando al menos un folículo fue ≥ 14 mm de diámetro ó el estradiol sérico ≥ 500 pg / ml. Se administró coriogonadotropina alfa (r - hCG) a dosis de 250 mcg vía SC cuando al menos dos folículos midieron ≥ 17 mm diámetro. Posteriormente la aspiración ovocitaria se llevó a cabo de 34 a 36hrs posterior a la administración de r - hCG. El día de la aspiración ovocitaria se tomó una muestra de sangre para realizar la segunda medición de los niveles séricos de TSH y, además de Ac - TPO. La transferencia de embriones se realizó en el día 2 ó 3 post-fertilización. A todas las pacientes se les indicó progesterona micronizada 200 mg c / 8 hrs vía vaginal, como apoyo de la fase lútea. Finalmente la prueba inmunológica de embarazo sérica (PIE) se tomó 14 días posteriores a la transferencia y se documentó la presencia del saco gestacional intrauterino mediante ultrasonido transvaginal a los 21 días post-transferencia y la frecuencia cardíaca fetal (FCF) a los 28 días post transferencia, utilizando la misma técnica.

Este protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, registrado con la clave GI15-018.

Las variables que se tomaron en cuenta para la investigación fueron: Edad, Infertilidad primaria, Infertilidad secundaria, Niveles séricos de TSH

basales y en el día de la aspiración ovocitaria, Niveles séricos de Ac - TPO, Tratamiento con Levotiroxina / Placebo, Ovocitos MII, Ovocitos MI, Tasa de fertilización, Tasa de división embrionaria, Tasa de embriones G1, Tasa de embriones G2, Embarazo clínico, Aborto y Embarazo ectópico.

Finalmente, los resultados obtenidos entre las pacientes que recibieron tratamiento con levotiroxina o que no recibieron tratamiento, fueron contrastadas de la siguiente manera: Se realizó la prueba de kolmogorov smirnov a las variables continuas para evaluar el tipo de distribución. Las variables continuas fueron descritas con medias y desviación estándar para las que tienen distribución paramétrica y con mediana, mínimo y máximo para las que no tienen distribución paramétrica, para las variables categóricas se utilizó porcentajes y frecuencias. Las variables numéricas se compararon con la prueba t de Student para muestras independientes en el caso de tener distribución normal, ó con U de Mann Whitney en caso de variables no paramétricas. Las variables dicotómicas fueron analizadas utilizando Chi cuadrada en el caso de tablas de 2x2. Los valores de $P < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS versión 20 (SPSS, Inc, Armon, NY).

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Durante el año en el que se realizó el estudio se llevaron a cabo 206 ciclos de FIV / ICSI, de los cuales se identificaron 57 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y dieron su consentimiento para participar en el estudio. Éstas pacientes fueron clasificadas en dos grupos, 29 de ellas recibieron levotiroxina perteneciendo al grupo “tratamiento” y 28 pacientes no recibieron levotiroxina integradas en el grupo “sin tratamiento”.

La tabla numero uno muestra las características y homogeneidad de ambos grupos. Incluye la edad, el índice de masa corporal (IMC), el tipo y el factor de infertilidad.

La incidencia de pacientes infértiles con niveles de TSH $>2.5\text{mIU/ml}$, pero aún dentro de los límites de referencia normal en la población estudiada es del 27%.

Tabla 1. Características entre ambos grupos.

Total ciclos evaluados: 206	Tratamiento, n 29 Media (+/-SD), n(%)	Sin tratamiento, n 28 Media (+/-SD), n(%)	P T-Student, Chi 2
Edad	34.44 (+/-4.28)	34.50 (+/- 4.75)	0.966
IMC (Kg/m2)	26.43 (+/- 5.47)	27.06 (+/- 3.89)	0.620
Tipo infertilidad Primaria Secundaria	20 (69%) 9 (31%)	18 (64.28%) 10 (35.71%)	0.528
Factor Infertilidad	Ovárico 7 (24.1%) Uterino 1 (3.4%) Masculino 7 (24.1%) Tubo-peritoneal 11 (37.9%) Inexplicable 1 (3.4%) Endócrino 2 (6.9%)	Ovárico 2 (7.1%) Uterino 1 (3.6%) Masculino 13 (46.4%) Tubo-peritoneal 10 (35.7%) Inexplicable 2 (7.1%)	0.225

La media de edad para las pacientes que recibieron levotiroxina fue de 34.44 años (+/- 4.28 desviación estándar DS), coincidente con la media de las pacientes que no recibieron el tratamiento reportado en 34.50 años (+/- 4.75 DS). Del primer grupo de pacientes la media de el IMC fue de 26.43 Kg / m2 (+/- 5.47 DS), el 69% de éstas pacientes tenían diagnóstico de infertilidad primaria y los principales factores determinantes de la infertilidad fueron: tubo-peritoneal en el 37.9%, ovárico en el 24.1% y masculino en el 24.1%. En comparación, las pacientes del grupo que no recibieron levotiroxina mostraron

una media de el IMC de 27.06 Kg / m² (+/- 3.89 DS), el 64.28% tenían diagnóstico de infertilidad primaria y los principales factores que definieron la infertilidad fueron: masculino en el 46.4% y tubo-peritoneal en el 35.7%. Ninguna de las variables descritas previamente, tuvo un valor de P estadísticamente significativo. Con lo anterior podemos concluir que ambos grupos eran homogéneos entre sí.

El valor de TSH previo a realizar la técnica de reproducción asistida fue de 3.60 mIU/L (+/- 0.57 DS) para el primer grupo y de 3.23 mIU/L (+/- 0.62 DS) para el grupo sin tratamiento, ésta variable mostró un valor de P significativo 0.023; posterior a realizar la FIV/ICSI la media para el grupo de tratamiento, como era de esperarse, disminuyó a 2.51 mIU/L (+/- 1.82 DS) y en el grupo sin tratamiento se observó una media de 3.30 mIU/L (+/- 0.94 DS), arrojando un valor de P no significativo 0.089. Los valores de Ac - TPO evaluados el día de la punción folicular se reportaron en 16.42 IU/ml y 14.73 IU/ml, para cada grupo respectivamente, lo anterior tampoco mostró significancia estadística P 0.401. Aunque vale la pena comentar que el valor de la media para ambos grupos se encontró por arriba del límite superior normal del rango de referencia (<5.61UI/ml). (Tabla 2)

Tabla 2. Niveles hormonales y de anticuerpos.

	Tratamiento, n 29 Media (+/-SD) Mediana (min-max)	No tratamiento, n 28 Media (+/-SD) Mediana (min-max)	P T-Student, Chi 2
TSH (mIU/L) pre	3.60 (+/- 0.57)	3.23 (+/- 0.62)	0.023
TSH (mIU/L) post	2.51 (+/- 1.82)	3.30 (+/- 0.94)	0.089
Ac TGO (IU/ml)	16.42 (9.18 - 512.60)	14.73 (11.54 - 23.70)	0.401

Posteriormente se comparó los niveles de TSH séricos obtenidos previa y posteriormente al inicio del tratamiento con levotiroxina, como se esperaba, la diferencia fue estadísticamente significativa en el grupo que recibió tratamiento con un valor de P 0.001, el grupo que no recibió tratamiento mostró una P de 0.214. (Tabla 3)

Tabla 3. Comparación de los niveles de TSH.

	Levotiroxina, n 29 P Wilcoxon	No Levotiroxina, n 28 P wilcoxon
TSH pre vs post	0.001	0.214

Tabla 4. Parámetros evaluados en el laboratorio de FIV.

	Tratamiento, n 29 Media (+/- SD)	Sin tratamiento, n 28 Media (+/-SD)	P T-Student, Chi 2
No ovocitos recuperados	9.51 (+/- 8.25)	10 (+/- 4)	0.174
Ovocitos MI	1.17 (+/- 2.28)	1.21 (+/- 1.34)	0.389
Ovocitos MII	8.3 (+/- 6.59)	8.17 (+/- 3.41)	0.387
Tasa de fertilización	76% (+/- 25)	68% (+/- 24)	0.148
Tasa división embrionaria D3	87% (+/-21)	87% (+/- 16)	0.695
Grado Embrión	Grado 1: 3 (+/- 2.65) Grado 2: 1.24 (+/- 1.99) Grado 3: 0.17 (+/- 0.60)	Grado 1: 2.89 (+/- 2.24) Grado 2: 1.75 (+/- 1.83) Grado 3: 0	Grado 1: 0.929 Grado 2: 0.093 Grado 3: 0.083
No Embriones Transferidos	2.06 (+/- 0.75)	2.28 (+/- 0.76)	0.268

En relación a los parámetros que se evalúan en el laboratorio de FIV, la media de ovocitos recuperados para cada grupo fue de 9.51 (+/- 8.25 DS) y 10 (+/- 4 DS), respectivamente. En el grupo que recibió levotiroxina se observó una media de ovocitos en metafase I de 1.17 (+/- 2.28 DS), ligeramente menor que la media del grupo contrario reportada en 1.21 (+/- 1.34), se obtuvo una media

de ovocitos en metafase II de 8.3 (+/- 6.59 DS) en el primer grupo, la cual fue mayor que la media obtenida por el segundo grupo de 8.17 (+/- 3.41). (Tabla 4)

En el grupo que recibió tratamiento se encontró una tasa de fertilización del 76%, así como la tasa de división embrionaria en día 3 (D3) fue de 87%, de forma contraria la tasa de fertilización del grupo que no recibió levotiroxina fue menor, del 68% y la tasa de división embrionaria en día 3 se mantuvo en el mismo porcentaje que el grupo de comparación. (Tabla 4)

El tratamiento con levotiroxina permitió obtener una media de embriones de mejor calidad ó grado 1 de 3 (+/- 2.65 DS) por paciente y de 1.24 (+/- 1.99 DS) para embriones grado 2, observando una media de embriones en escisión transferidos de 2.06. Comparativamente el grupo sin tratamiento obtuvo una media de 2.89 (+/- 2.24 DS) para embriones grado 1 y de 1.75 (+/- 1.83 DS) para embriones grado 2, logrando una media de embriones en transición transferidos de 2.28 (+/- 0.76 DS). (Tabla 4)

Observando las comparaciones estadísticas de las variables evaluadas en el laboratorio de FIV, ninguna de ellas mostró un valor de P significativo, sin embargo se observa una tendencia hacia la obtención de un mayor número de ovocitos maduros, una mejor tasa de fertilización y de lograr mayor cantidad de embriones de mejor calidad en el grupo que fue tratado con levotiroxina.

En cuanto a los resultados clínicos, se obtuvo una prueba inmunológica de embarazo sérica positiva en el 37.9% de las pacientes que recibieron

tratamiento, éstas pacientes mostraron una media de 303.53 UI de fracción beta de gonadotropina coriónica humana (B-GCH) y en el grupo que no recibió tratamiento el 28.6% obtuvieron una prueba inmunológica de embarazo positiva y una media de 109.07 UI de fracción beta de gonadotropina coriónica humana, éste diferencia arrojó un valor de P significativo 0.021. (Tabla 5)

Tabla 5. Resultados clínicos.

	Levotiroxina, n 29, n (%)	No Levotiroxina, n 28, n (%)	P Chi 2
PIE	Positivo: 11 (37.9%) Negativo: 18 (62.1%)	Positivo: 8 (28.6%) Negativo: 20 (71.4%)	0.454
B-GCH	303.53 (+/- 419.26)	109.07 (+/- 260.75)	0.021
Embarazo clínico	10 (34.5%)	7 (25%)	0.434
Aborto	2 (6.9%)	3 (10.7%)	0.610
Embarazo ectópico	0	1 (3.6%)	0.305

En el 34.5% de las pacientes que recibieron levotiroxina se evidenció un embarazo clínico por ultrasonido y el 6.9% de las pacientes de éste grupo tuvo un aborto, de forma contrastante en el 25% de las pacientes que no recibieron levotiroxina se demostró un embarazo clínico y el 10.7% presentaron un aborto.

Solo una paciente se diagnosticó con embarazo ectópico (3.6%) y pertenecía al grupo de pacientes que no recibieron levotiroxina.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra información acerca del impacto que tiene el tratamiento con levotiroxina en pacientes infértiles con niveles de TSH $>2.5\text{mIU/ml}$, pero aún dentro de los límites de referencia normal sobre el éxito de las técnicas de reproducción asistida, en la población del Centro Universitario de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Encontramos que la incidencia de pacientes infértiles con niveles de TSH $>2.5\text{mIU/ml}$, pero aún dentro de los límites de referencia normal en la población estudiada es del 27%. Lo anterior es mayor a lo publicado por algunos autores, sin embargo coincide con un estudio publicado por Reh y cols en 2010, quienes evaluaron la diferencia en la tasa de embarazo clínico, tasa de nacido vivo y tasa de aborto en 1055 mujeres infértiles sometidas a FIV, con edad media 36.7 ± 4.8 años (media \pm DS), a quienes se les midió concentraciones séricas de TSH, como punto de corte compararon pacientes con niveles mayores a 2.5

mIU/L con aquellas con concentraciones por debajo de 2.5 mIU/L, reportando una incidencia del 24%, no encontraron diferencias significativas en los parámetros evaluados⁸. Además, debemos tomar en cuenta que en nuestra población el hipotiroidismo es una patología endémica. Según la guía de diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto emitida por el Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población general es del 3 al 8%, tomando en cuenta que es 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres y además, las alteraciones tiroideas son más prevalentes en la población con infertilidad (0.9 a 43%) se podría explicar la incidencia elevada encontrada en el presente estudio^{9,10}.

Como era de esperarse, la diferencia entre los valores de TSH previo y posterior a realizar la FIV en las pacientes que recibieron levotiroxina fue significativa (3.60 +/- 0.57 vs 2.51 +/- 1.82, p 0.001), esto no se observó en el grupo que no recibió tratamiento con levotiroxina (3.23 +/- 0.62 vs 3.30 +/- 0.94, p 0.214). Lo descrito previamente ha sido ya reproducido por algunos autores previamente, como ejemplo Yoshioka et al. 2015, evaluó los efectos del tratamiento con levotiroxina a dosis bajas (25-50 mcg / día) en pacientes infértiles con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, en el grupo de pacientes que lograron el embarazo ya sea de forma natural ó mediante alguna técnica de reproducción asistida, el valor medio de la TSH antes del tratamiento con levotiroxina disminuyó de forma significativa después de recibir tratamiento por

1 a 4 meses (5.46 μ IU/mL vs 1.25 μ IU/mL, $p < 0.001$), en éste grupo de pacientes también observaron que el tiempo en lograr el embarazo se redujo (2.8 \pm 1.7 años se redujo a 0.9 \pm 0.9 años, $p < 0.001$)¹⁰.

Según lo reportado en la literatura la presencia de Ac - TPO se correlacionan de forma positiva con los niveles de TSH y su presencia predispone a desarrollar hipotiroidismo clínico en aproximadamente un 4.3% por año. En nuestro país la tiroiditis de Hashimoto origina el mayor número de casos de hipotiroidismo, incluso superando la deficiencia de yodo. Su presencia incrementa con la edad, es más común en mujeres y en aquellos que tienen antecedentes de autoinmunidad personal o familiar. Hasta el 90% de estos pacientes tendrán Ac - TPO detectables, debido a esto consideramos que su cuantificación era de vital importancia⁹. En el presente estudio observamos en ambos grupos niveles por arriba del límite de referencia superior (< 5.61 UI/ml), aunque sin ser estadísticamente significativo (16.42 vs 14.73, $p = 0.401$). Ya ha sido descrito en la literatura que la presencia de los Ac - TPO no tienen inferencia sobre el número de ovocitos recuperados durante la estimulación ovárica controlada¹, lo cual coincide con lo observado en nuestro estudio en relación al número de ovocitos maduros (MII) recuperados en cada grupo (8.3 (\pm 6.59 DS) vs 8.17 (\pm 3.41 DS, $p = 0.387$), que no mostró alguna significancia estadística. A su vez, en la revisión publicada por Vissenberg y cols en 2015¹, se describe que la presencia de los Ac - TPO se asocia con una menor tasa de fertilización y trastornos en la embriogénesis, aunque no hay literatura

disponible en cuanto a su pato-fisiología⁵, a su vez describen que su presencia no tiene algún efecto directo sobre la implantación. Contrario a lo anterior, en el presente análisis no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tasa de fertilización (76% vs 68% , p 0.148), la tasa de división embrionaria (87% vs 87%, p 0.695) ó la calidad de los embriones obtenidos en cada grupo (grado I: 3 +/- 2.65 DS vs 2.89 +/- 2.24 DS, p 0.929; grado II: 1.24 +/- 1.99 DS sv 1.75 +/- 1.83 DS, p 0.093), nuestros resultados coinciden con el estudio publicado por Kilic y Tasdemir en 2008⁷, quienes no encontraron diferencias estadísticas en el número de embriones grado I y grado II comparando mujeres con infertilidad inexplicable y presencia de Ac - TPO ó Ac - Tg vs mujeres con infertilidad inexplicable sin presencia de autoanticuerpos. Lo descrito por el grupo de Vissenberg¹ concuerda en relación al efecto que tienen sobre la implantación con una revisión sistemática publicada por van den Boogaard y cols en 2011², en la que se informó que las pacientes con presencia de Ac - TPO (n 334) mostraron mayor riesgo de infertilidad (OR 1.5), aunque no se relacionó con la tasa de embarazo clínico post FIV (OR 0.67), al igual que lo que se muestra en el presente ensayo donde no hubo una diferencia significativa en cuanto a el embarazo clínico entre ambos grupos (p 0.434).

En nuestra investigación encontramos una tendencia hacia la obtención de un mayor número de ovocitos MII en el grupo que recibió tratamiento (8.3 +/-

6.59 DS vs 8.17 +/- 3.41, p 0.387). Lo anterior aunque no mostró significancia estadística se apoya con literatura recientemente publicada por Vissenberg et al. 2015¹, quien indica que los niveles de TSH se asocian con alteraciones en la foliculogénesis lo que pudiera traducirse en un menor número de ovocitos MII recuperados. Además en la literatura se ha descrito que la composición del fluido folicular puede ser importante para el desarrollo de ovocitos y puede jugar un papel importante en la calidad de los ovocitos. Tanto T3 como T4 están presentes en el fluido folicular de los seres humanos y los receptores de éstas hormonas se expresan en el ovocito humano, y por lo tanto alteraciones en la hormona tiroidea puede afectar directamente al ovocito¹¹. Algunos otros datos que respaldan éste hallazgo incluyen algunos estudios in vitro en modelos animales que han demostrado que el crecimiento de los folículos pre-antrales y la cantidad de ovocitos ovulados es estimulado por la hormona tiroidea. La hormona T3 por sí sola es ineficaz, pero en combinación con FSH, mejora la proliferación de las células de la granulosa e inhibe la apoptosis de las células de la granulosa, así los modelos animales con hipotiroidismo muestran tasas de ovulación menores (aunque no estadísticamente significativas) en comparación con los controles^{12,13,14}. La hormona T3 es considerada un amplificador biológico de la acción estimuladora de las gonadotropinas en la función de las células de la granulosa¹⁵ y todos los datos indican que el nivel de las hormonas tiroideas parecen desempeñar un papel positivo en el desarrollo folicular in vitro y son importantes durante la foliculogénesis y la ovulación en vivo. Por lo tanto,

los niveles alterados de hormonas tiroideas pueden conducir a irregularidades en el ciclo menstrual y alteraciones en la foliculogénesis y ovulación lo que pudiera reducir la probabilidad de obtener un ovocito maduro y así lograr un embarazo exitoso en los procedimientos de reproducción asistida.

En el presente ensayo la tasa de fertilización observada en el grupo que recibió levotiroxina fue mayor que aquella encontrada en el grupo sin tratamiento (76% +/- 25 vs 68% +/- 24, p 0.148). Éste hallazgo concuerda con lo publicado por el autor Velkeniers et al. 2013, quién llevó a cabo una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar los posibles efectos de la administración de levotiroxina en pacientes infértiles con hipotiroidismo subclínico ó auto inmunidad tiroidea que fueron sometidas a alguna TRA, incluyó 3 ensayos clínicos aleatorizados, la muestra comprendió 220 pacientes, se definió que el tratamiento con levotiroxina resultó en un número significativamente mayor de ovocitos fecundados (diferencia de medias estandarizada 0.55, 0.03 - 1.08, P 0.039)¹⁶.

La tasa de división embrionaria en día 3 se mantuvo sin cambios entre los dos grupos (87% +/- 21 DS vs 87% +/- 16 DS, p 0.695) aunque, si tomamos en cuenta la desviación estándar que muestran ambas muestras, podemos notar que existe una tendencia hacia una mejor tasa de división embrionaria en el grupo que recibió tratamiento. Ésta tendencia se relaciona de forma directa con el hallazgo de que el tratamiento con levotiroxina permitió obtener una media

mayor de embriones de mejor calidad ó grado 1 (3 ± 2.65 DS vs 2.89 ± 2.24 DS, p 0.929) y grado 2 (1.24 ± 1.99 DS vs 1.75 ± 1.83 DS, p 0.093) por paciente en comparación con el grupo que no recibió levotiroxina. Así, lo explicado previamente es consistente con el ensayo aleatorizado publicado en 2011, por Kim y cols, quienes evaluaron en una población de 64 pacientes infértiles con hipotiroidismo subclínico ($TSH > 4.5$ mIU / L con un nivel T4 libre normal) que habían sido sometidas a 64 ciclos de FIV / ICSI. Las pacientes fueron asignadas al azar al grupo de tratamiento con levotiroxina (50 mcg a partir del día 1 de la estimulación ovárica) o al grupo de control. Encontraron un aumento significativo en el número de embriones de grado 1 o 2 (3.3 ± 1.6 vs 2.2 ± 1.3 , p 0.007) en el grupo tratado⁶.

Hablando acerca de los resultados clínicos logrados en éste escrito, se evidenció una tendencia hacia la obtención de una prueba inmunológica de embarazo sérica positiva en mayor porcentaje en el grupo que recibió levotiroxina (37.9% vs 28.6%, p 0.454), sin embargo, las pacientes que recibieron tratamiento, mostraron una media mayor de fracción beta de gonadotropina coriónica humana (303.53 ± 419.26 vs 109.07 ± 260.75 , p 0.021) en comparación con el grupo que no recibió tratamiento, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa. A su vez, tanto la tasa de embarazo clínico (34.5% vs 25%, p 0.434) como la tasa de aborto (6.9% vs 10.7%, p 0.610) exhibieron una tendencia positiva hacia el grupo tratado con levotiroxina. Los resultados anticipadamente descritos son coincidentes con lo publicado por

múltiple autores, por mencionar algunos: En la revisión sistemática y meta análisis llevada a cabo por Velkeniers y cols en 2013, se describió que el tratamiento con levotiroxina redujo significativamente la tasa de aborto espontáneo con un riesgo relativo (RR) combinado de 0.45 (0.24 - 0.82; p 0.010), y un número necesario a tratar (NNT) de 3 (2-7) pacientes para evitar un aborto involuntario a favor de la suplementación con hormona tiroidea, éste autor no obtuvo algún efecto sobre la tasa de embarazo clínico (RR 1.75; 0.90 - 3.38; P 0,098)¹⁶. Por otra parte, en el ensayo clínico publicado por Kim et al. 2011, se detalla un porcentaje de embarazo clínico con tendencia mayor sobre el grupo en tratamiento con hormona tiroidea (53.1% vs 37.5%, p NS), aunque la tasa de aborto (0% vs 33.3%, p 0.021) fue significativamente menor en el grupo bajo medicación en comparación con el grupo control, éste autor también describió que la tasa de implantación (26.9% vs 14.9%, p 0.044) y de nacido vivo (53.1% vs 25%, p 0.039) fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento con levotiroxina⁶. Por último, en el ensayo aleatorizado publicado por Abdel Rahman y cols en 2010, dónde se incluyeron 70 mujeres con hipotiroidismo subclínico aleatorizadas para recibir 50-100 mcg de levotiroxina diariamente o placebo, se encontró que la tasa de aborto espontáneo fue significativamente menor (9% vs 13%, p 0.031), mientras que la tasa de embarazo clínico (35% vs 10%, p 0.21) y la tasa de nacido vivo (26% vs 3%, p 0.017) fueron ambas significativamente más altas en el grupo de tratamiento en comparación con placebo¹⁷. Además, ha habido algunos estudios

observacionales en la población general que han encontrado que un tratamiento inadecuado del hipotiroidismo se vinculan a un aumento en la tasa de aborto espontáneo^{18,19}.

A diferencia de la presente evaluación, ninguno de los estudios revisados para llevar a cabo ésta discusión describió el porcentaje de pacientes que manifestaron un embarazo ectópico, en nuestra investigación solo una paciente presentó éste diagnóstico (3.6%) y pertenecía al grupo de pacientes que no recibieron levotiroxina. Tratando de buscar una respuesta a éste hallazgo, el autor Wakim et al., 1995 demostró que la tiroxina aumenta la producción de progesterona en la células de la granulosa in vitro cuando se administra en combinación con insulina y gonadotrofinas²⁰. Como la progesterona es responsable de construir el revestimiento endometrial para una implantación óptima y disminuir la respuesta inmune materna para permitir la aceptación del embarazo, la biodisponibilidad adecuada de tiroxina puede tener un papel mediador en este proceso. Además, según Koot et al., 2012 el factor inhibidor de la leucemia (FIL) está implicado en el proceso de implantación del embrión y se expresa en el endometrio de la fase secretora media²¹. La TSH aumenta significativamente la expresión de FIL en cultivos de células endometriales, lo que sugiere un papel potencial de la TSH en el proceso de una implantación adecuada en tiempo y lugar²².

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

La administración de levotiroxina en pacientes infértiles tratadas con Fertilización in vitro y/o Inyección intracitoplasmática de espermatozoides con TSH $>2.5\text{mIU/ml}$, pero aún dentro de límites de referencia normal se relaciona con una mayor tasa de embarazo clínico.

La incidencia de pacientes infértiles tratadas con Fertilización in vitro y/o Inyección intracitoplasmática de espermatozoides con niveles de TSH $>2.5\text{mIU/ml}$, pero aún dentro de límites de referencia normal es de 27% en nuestra población.

La administración de levotiroxina en pacientes en pacientes infértiles tratadas con Fertilización in vitro y/o Inyección intracitoplasmática de espermatozoides con TSH $>2.5\text{mIU/ml}$, pero aún dentro de límites de referencia normal se relaciona con un mayor número de ovocitos MII recuperados y no tiene relación con el número de ovocitos MI recuperados; además se vincula con una mayor tasa de fertilización, mayor tasa de división embrionaria, de

obtención de embriones G1, con una menor tasa de aborto, menor tasa de embarazo ectópico y no tiene relación sobre la obtención de embriones G2.

Las pacientes infértiles tratadas con Fertilización in vitro y/o Inyección intracitoplasmática de espermatozoides con TSH $>2.5\text{mIU/ml}$, pero aún dentro de límites de referencia normal que no recibieron tratamiento con levotiroxina se relaciona con la obtención de menor cantidad de ovocitos MII, menor tasa de fertilización, de división embrionaria, de embriones G1 y de embarazo clínico, así como con la obtención de mayor cantidad de ovocitos MI, de embriones G2, aumento en la tasa de aborto y de embarazo ectópico.

La presencia de Ac - TPO se relaciona con la presencia de infertilidad tanto primaria como secundaria y con valores de TSH $> 2.5\text{ mIU/ml}$, pero aún dentro del límite normal.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

9.1 Carta de consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo del Estudio	Impacto del tratamiento con levotiroxina en pacientes con TSH >2.5mUI/ml, pero aún dentro de límite normal, en terapias de reproducción asistida.
Nombre del Investigador Principal	Dr. Luis Humberto Sordia Hernández
Institución	Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León"
Servicio/Departamento	Servicio de Ginecología
Teléfono de Contacto	8110111508
Persona de Contacto	Dra. Daniela Pérez Morones

Esta forma de consentimiento informado puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pídale a su médico del estudio o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

Su participación en este estudio es voluntaria. Es importante que lea y entienda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Este documento describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos conocidos, molestias, precauciones del estudio incluyendo la duración y la naturaleza de su participación.

También describe las terapias o tratamientos alternativos conocidos que pueden estar disponibles y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No se pueden dar garantías respecto a los resultados del estudio de investigación.

Para ingresar al estudio, Usted como sujeto debe de firmar y fechar este documento con la presencia de dos testigos y finalmente recibirá una copia del mismo.

1.- PROPOSITO DEL ESTUDIO

El propósito del estudio es evaluar el efecto de administrar un medicamento llamado levotiroxina a las mujeres que han intentado embarazarse por más de un año sin poder obtenerlo, que recibirán ayuda para lograrlo y que además tengan niveles de Hormona Estimulante del Tiroides (TSH) dentro del límite superior normal.



Formato_consentimiento_ver04

2.- CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Usted podrá participar en el estudio si tiene menos de 45 años y ha intentado embarazarse por más de un año sin lograrlo y además tienen valores en sangre de hormona estimulante de la tiroides normales.

Usted no podrá participar en el estudio si tiene valores en sangre de hormona estimulante de la tiroides bajos, si se encuentra en tratamiento con esteroides ó dopamina, si tiene enfermedades de la glándula tiroides ó enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

3.- MEDICAMENTO/DISPOSITIVO DE ESTUDIO

La levotiroxina es la forma sintética de la tiroxina, una hormona que normalmente se produce en la glándula tiroides. La levotiroxina se utiliza para tratar el hipotiroidismo, enfermedad en la que la glándula tiroides no produce suficiente hormona tiroidea. Funciona reemplazando la hormona tiroidea. La presentación de este medicamento es en tabletas que se toman por vía oral. Por lo general se toma una vez al día con el estómago vacío, media hora a una hora antes del desayuno.

4.- PROCEDIMIENTOS

Al aceptar participar en el estudio, aparte de los estudios que se deben tomar como parte de su evaluación por su dificultad para lograr embarazarse; el día en el que su médico tratante le programe su recolección de óvulos se le tomará una muestra de sangre para medir nuevamente los niveles de la hormona estimulante del tiroides y para verificar ó descartar la presencia de dos proteínas en la sangre que actúan en contra de las células de la glándula tiroides llamados anticuerpos. El tratamiento con el medicamento levotiroxina será asignado según como las pacientes vayan aceptando participar en el estudio: a una si y a una no, continuando así de manera sucesiva. El medicamento lo deberá tomar hasta confirmar mediante una ecografía la presencia de un embarazo con un embrión vivo dentro de su matriz, que corresponde aproximadamente a 6 semanas de embarazo.

5.- TERAPIAS ALTERNATIVOS

No existen terapias alternativas.

6.- RIESGOS Y MOLESTIAS

La levotiroxina es un medicamento muy bien tolerado ocasionalmente puede producir algunas molestias entre las que se incluyen las siguientes: pérdida de



Formato_consentimiento_ver04

peso, temblores, dolor de cabeza, náuseas, insomnio, sudoración y pulso acelerado. Sin embargo estas molestias son más bien raras y por lo general muy leves, no obstante debe de Informar a su médico si cualquiera de éstos síntomas es molesto o no desaparece.

7.- POSIBLES BENEFICIOS

Usted se puede beneficiar al aceptar participar, ya que existen algunos estudios que indican que el tratamiento con levotiroxina en mujeres que no han podido lograr embarazarse por más de un año con niveles en sangre de hormona estimulante de la tiroides en el límite superior normal, mejora la posibilidad de embarazarse y disminuye el riesgo de perderlo.

8.- NUEVOS HALLAZGOS

El médico del estudio le informará a usted o a su representante legal acerca de cualquier hallazgo significativo que se desarrolle durante el transcurso de este estudio que pudiera afectar el deseo de seguir participando en este estudio. Usted tiene el derecho de conocerla y tomar la decisión si continúa o no en el estudio.

9.- RETIRO Y TERMINACIÓN

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

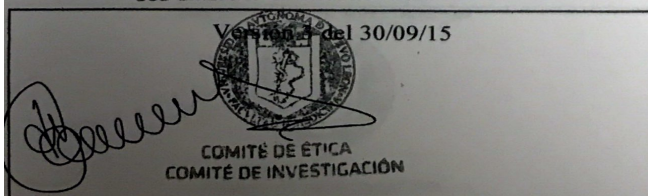
El médico podrá suspender su participación en el estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1.- Que el patrocinador del estudio cancele el estudio.
- 2.- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- 3.- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- 4.- Su participación se suspende para cumplir con los requisitos del estudio.
- 5.- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en Usted.

Se Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- 1.- Notificar a su médico tratante del estudio
- 2.- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



Formato_consentimiento_ver04

Si su participación en el estudio se da por terminada, cualquier que sea la razón, el médico por su seguridad, continuará con seguimientos clínicos, además de podrá utilizar la información médica que se recabó antes de su terminación.

10.- COSTOS, REEMBOLSOS Y PAGOS

Aunque ninguna de las guías internacionales indica el uso de la levotiroxina en todas las pacientes que buscan un embarazo, la administración de levotiroxina es una estrategia ya utilizada en múltiples centros dedicados a ayudar a las pacientes para lograr embarazarse y en mujeres que han tenido pérdidas del embarazo previamente y que mostraron los niveles de hormona estimulante del tiroides en el límite superior normal, por lo anterior el costo de éste medicamento será cubierto por usted y no recibirá algún tipo de reembolso por su participación.

11.- CONFIDENCIALIDAD/EXPEDIENTE CLINICO

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales. Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al medico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo Agencias reguladoras

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
Versión 3 del 30/09/15



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Formato_consentimiento_ver04

(Secretaría de Salud SSA) locales así como a comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como Secretaría de Salud y Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución podrán inspeccionar el expediente clínico, incluso los que fueron recabados antes de su inicio de participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio y otra información personal. En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parto o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como pacientes en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted así como su representante autorizan el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

12.- INTERVENCIÓN DEL MEDICO FAMILIAR

Se le informará a su médico de cabecera acerca de su participación en este estudio, enviándole la información médica pertinente si lo solicita así como cualquier información médica relevante.

Para que los médicos de la Institución conozcan de su participación en el estudio, los expedientes clínicos cuentan con un identificador para que el médico de cabecera se ponga en contacto con el Investigador.

13.- COMPENSACION Y TRATAMIENTO DE LESIONES

Si se enferma o se lesiona debido a una complicación o adversidad que sea resultado directo del uso del medicamento/dispositivo o procedimiento en estudio, deberá Usted notificar a su Médico para que el proporcione los cuidados



Formato_consentimiento_ver04

necesarios para el tratamiento de dicha complicación. El tratamiento recibido no tendrá ningún costo y será cubierto por la Institución, así como la indemnización a la cual tendría derecho en caso de requerirla.

Si desea mayor información podrá contactar Lic. Antonio Zapata de la Riva al teléfono (81) 83294050 exts 2870 a 2874.

14.- DECLARACIÓN

Reconozco que me han dado la oportunidad de hacer preguntas relacionadas al estudio de investigación y que todas estas se me han respondido de manera clara y precisa.

Entiendo además si tengo preguntas relacionadas al estudio, así como en el caso de lesiones o complicaciones deberé de notificar de inmediato al investigador con la siguiente información de contacto.

Nombre del Investigador Principal	Dr. Luis Humberto Sordia Hernández
Teléfono de Contacto	8110226744
Teléfono de emergencias	8110226744

Dudas en relación a sus derechos en la Investigación Dr. José Gerardo Garza Leal, Presidente del Comité de Ética en Investigación.

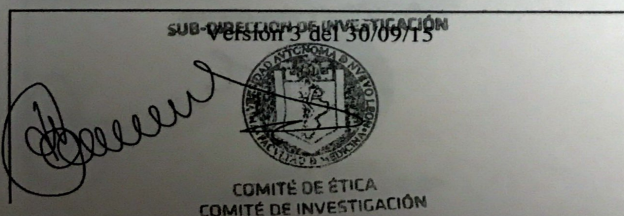
Dudas en relación a sus derechos como paciente Lic. Antonio Zapata de la Riva.

Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 66460 en Monterrey, Nuevo León México.

Teléfonos: 81-83294050 exts 2870 a 2874

Al firmar este consentimiento reconozco que mi participación es voluntaria y que puedo negarme a participar o suspender mi participación en cualquier momento sin sanciones ni pérdidas de los beneficios a los que de otro modo tengo derechos.



Formato_consentimiento_ver04

9.2 Carta de aprobación por el Comité de Ética en Investigación.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. LUIS HUMBERTO SORDIA HERNANDEZ

Investigador principal
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Presente.-

Estimado Dr. Sordia:

Les informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: **"Impacto del tratamiento con levotiroxina en pacientes con TSH > 2.5 mIU/ml, pero aun dentro de limite normal, en terapias de reproducción asistida"**, el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **GI15-018** participando además la Dra. Daniela Pérez Morones, Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez, Dr. med. Donato Saldivar Rodríguez, Dr. Felipe Arturo Morales Martínez y la Dra. Sci. Geraldina Guerrero González como Co-Investigadores. Además del siguiente documento.

- Protocolo en extenso, versión 2.0 de fecha 11 de septiembre del 2015.
- Formato de Consentimiento Informado, versión 3.0 de fecha 30 de septiembre del 2015.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de ustedes.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N.L. 12 de Octubre del 2015

DR. JOSE GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



Septiembre 15, 2014

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders / thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. Hum Reprod Update 2015;21:378–387.
2. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of subclinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update 2011;17:605–619.
3. Leon Speroff, Marc A. Fritz. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad. Octava edición. 2012. Capítulo 20: Reproducción y Glándula Tiroidea.
4. Remohí, Bellver, Matorras. Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos. 4a edición. Capítulo 20: Disfunción Tiroidea.

5. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:108–114.
6. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2011;95:1650–1654.
7. Kilic S, Tasdemir N. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:649 – 655.
8. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94:2920 - 2922.
9. Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
10. Yoshioka W, Amino N, Ide A, Kang S. Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility. *Endocr J* 2015;62:87 - 92.
11. Zhang SS, Carrillo AJ, Darling DS. Expression of multiple thyroid

hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 1997;3:555 – 562.

12. Jiang JY, Miyoshi K, Umezu M, Sato E. Superovulation of immature hypothyroid rdw rats by thyroxine therapy and the development of eggs after in vitro fertilization. *J Reprod Fertil* 1999;116:19 – 24.
13. Jiang JY, Umezu M, Sato E. Improvement of follicular development rather than gonadotrophin secretion by thyroxine treatment in infertile immature hypothyroid rdw rats. *J Reprod Fertil* 2000;119:193 – 199.
14. Zhang C, Guo L, Zhu B, Feng Y, Yu S, An N. Effects of 3, 5, 3' - triiodothyronine (t3) and follicle stimulating hormone on apoptosis and proliferation of rat ovarian granulosa cells. *Chin J Physiol* 2013;56:298 – 305.
15. Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:58 – 66.
16. B. Velkeniers, A. Van Meerhaeghe, K. Poppe. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction Update*, 2013;0:1–8.
17. Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved in vitro

fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract* 2010;16:792–7.

18. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12: 63–8.

19. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009;19:391–4.

20. Wakim AN, Polizotto SL, Burholt DR. Augmentation by thyroxine of human granulosa cell gonadotrophin-induced steroidogenesis. *Hum Reprod* 1995;10:2845 – 2848.

21. Koot YE, Teklenburg G, Salker MS, Brosens JJ, Macklon NS. Molecular aspects of implantation failure. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1943–1950.

22. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertil Steril* 2011;95:230 – 237.

23. Michalakis K, Mesen T, Brayboy L. Subclinical elevations of thyroid - stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes.

Fertil Steril 2011;95:2634 - 2637.

ABSTRACT

Thyroid dysfunction as well as the presence of anti thyroid antibodies have been associated with alterations in ovarian function, menstrual irregularities, infertility, abortion and adverse perinatal outcomes, suggesting that thyroid hormone affects the female reproductive organs^{1,2}. TSH is the best standardized measurement for the detection of thyroid dysfunction in infertile patients, the normal upper limit of reference for a healthy population is a subject of current debate^{1,2}.

The National Clinical Biochemistry Association suggests that the upper euthyroid reference range should be reduced to 2.5 mIU/L for all adults, as more than 95% of euthyroid volunteers have TSH between 0.4 and 2.5 mIU/L. However, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the panel of experts from the Society of Endocrinology continue to recommend 4.5 mIU/L as the normal upper limit, arguing that there is no evidence of adverse outcomes among individuals with values between 2.5 and 4.5 mIU/L^{8,23}. Since thyroid disorders and the presence of TPO - Ab have been associated with alterations in folliculogenesis, fertilization and embryogenesis, studies of the effects of thyroid hormone on different

reproductive parameters in women with subclinical hypothyroidism and presence of TPO - Ab are justified.

Study design: We conducted a clinical trial, experimental, longitudinal, randomized and comparative study. It took place from October 2015 to October 2016, at the Hospital "Dr. José E. González ". We included infertile patients, <45 years, with TSH levels between 2.5 and 4.5 mIU/L, treated with IVF / ICSI. We excluded infertile patients with TSH levels <2.5 mIU/L, with some endocrine, or rheumatologic morbidity, under treatment with glucocorticoids or dopamine. They were randomized to receive levothyroxine (50 mcg / day) or no treatment. Controlled ovarian stimulation was performed with follitropin alfa and cetrorelix. The final maturation was induced with choriogonadotropin alfa, follicular aspiration was programmed 34-36 hrs later, at the time time TSH and TPO - Ab were quantified. Embryo transfer was performed 3 days post-fertilization and progesterone was indicated as luteal phase support. The immunological pregnancy test was performed 14 days post transfer and intrauterine pregnancy was corroborated 21 days post transfer.

Objective: To assess the effect of levothyroxine on infertile patients treated with IVF / ICSI, with TSH levels > 2.5 mIU/ml but <4.5 mIU / ml, on clinical pregnancy rates.

Results: We identified 57 patients, 29 received levothyroxine. The incidence of infertile patients with TSH levels >2.5 mIU/mL but <4.5 mIU / mL in the study population is 27%. The values of TSH prior to IVF / ICSI were

significantly different between the groups (3.60 +/- 0.57 vs 3.23 +/- 0.62, p 0.023), after IVF / ICSI, the TSH of the treated group decreased (2.51 +/- 1.82 vs 3.30 +/- 0.94, p 0.089). No difference was found between TPO - Ab values (16.42 vs 14.73, p 0.401), although the mean of both groups was above the normal upper reference limit. There was a tendency to obtain a higher number of MII oocytes (8.3 +/- 6.59 vs 8.17 +/- 3.41, p 0.387), better fertilization rate (76% vs 68%, p 0.148), more grade 1 embryos (+/- 2.65 vs 2.89 +/- 2.24, p 0.929) , a positive pregnancy test (37.9% vs 28.6%, p 0.454) (B-GCH: 303.53 IU vs 109.07 IU, p 0.021), higher clinical pregnancy rate (34.5% vs 25%, p 0.434) and lower abortion rate (6.9% vs 10.7%, p 0.610) in favor of the group that received treatment.

Conclusion: The incidence of infertile patients with TSH levels between 2.5 and 4.5 mIU/ml is 27% in our population. The presence of Ac-TPO is related to infertility and elevation of TSH levels. Administration of levothyroxine in patients with TSH levels >2.5 mIU/ml but <4.5 mIU/ml is associated with a greater number of MII oocytes recovered, higher fertilization rate, embryo quality and clinical pregnancy, as well as a decrease in the abortion rate.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Daniela Pérez Morones

Candidato para el grado de

Especialista en Biología de la Reproducción Humana

Tesis: IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA EN PACIENTES
CON TSH >2.5 MIU/ML, PERO AÚN DENTRO DE LÍMITE NORMAL, EN
TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en San Luis Potosí, San Luis Potosí el 16 de abril de
1985, hija de Pablo Pérez Vigna y Gloria Amanda Morones Rodríguez.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León

Grado obtenido: Especialista en Ginecología y Obstetricia en 2015.